Lane Medical Library

* Aus der 2. Inneren Abteilung des Neuköllner Krankenhauses *

Ueber die Disposition zur perniziösen Anämie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

KURT LICHTENSTEIN

aus KYRITZ

Tag der Promotion: 26. Juni 1928

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan:	PROF. GROTJAHN
Referent:	PROF. EHRMANN
Korreferent:	PROF. GOLDSCHEIDER

Sonderdruck aus der „Krankheitsforschung", Bd. VI, H. 3
Verlag von S. Hirzel in Leipzig C 1, Königstraße 2

(Aus der II. inneren Abteilung des Neuköllner Krankenhauses.
Dirigierender Arzt: Oberarzt Dr. *Zadek*.)

Über die Disposition zur perniziösen Anämie

Von

Kurt Lichtenstein

Die Bezeichnung des Morbus *Biermer* als kryptogenetische perniziöse Anämie besteht noch heute zu Recht, denn noch immer ist die Ätiologie der Krankheit gänzlich unbekannt. Krankheitsbilder, bei denen eine Ursache nachweisbar ist, die Bothriozephalusanämie und die Schwangerschaftsperniziosa, sind in ihrem wesentlichen Zustandekommen noch vielfach umstritten. In noch höherem Maße gilt das für zahlreiche andere Krankheiten und Schäden, die man vielfach in einen ursächlichen Zusammenhang mit der perniziösen Anämie gebracht hat. Es sei hier nur an Tuberkulose und Lues, an Röntgenstrahlen und Teervergiftung, an Typhus abdominalis und chronische Enteritis, an Malaria und Leberzirrhose, an Störungen der Inkretion, an Polyarthritis rheumatica und Sepsis, schließlich an die Karzinombildung erinnert. In allen hierher gehörenden Fällen lassen sich Abweichungen vom Krankheitsbild des echten Morbus *Biermer* feststellen.

Aber auch bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie sind noch viele Fragen offen, die sich allein aus der Krankenbeobachtung und -geschichte, ohne Kenntnis der Ätiologie, beantworten ließen. Vorliegende Arbeit versucht, einen Teil dieser Fragen zu beantworten: die Frage nach disponierenden Faktoren bei der Entstehung der perniziösen Anämie. Im einzelnen war hier zu prüfen, ob es eine Disposition des Alters und des Geschlechtes gibt, ob bestimmte Berufe zur Krankheit disponieren, ob eine familiäre Disposition festzustellen ist; weiter war der Einfluß verschiedener

Krankheiten zu untersuchen, die in dieser Richtung wirksam sein sollen: Wurmkrankheiten, Syphilis, Tuberkulose, akute Infektionskrankheiten, bösartige Geschwülste, Magen-Darmkrankheiten aller Art. Der Einfluß der Schwangerschaft auf Perniziosaentstehung war zu prüfen. Schließlich blieb noch die Frage nach einer „zeitlichen Disposition", nach einem Einfluß der Jahreszeiten auf die Krankheitsentstehung.

Mangels der Möglichkeit einer experimentellen Erzeugung der perniziösen Anämie bleibt zur Klärung vorliegender Fragen allein der Weg, eine möglichst große Reihe von Krankheitsfällen zu analysieren. Größere Zusammenstellungen dieser Art liegen besonders von anglo-amerikanischen Autoren, *Cabot, Wilson, Evans, Gulland* und *Goodall*, ferner von *Lazarus* und *Schauman* vor. Unter ähnlichen Gesichtspunkten sind in der vorliegenden Arbeit Analysen der letzten 115 Fälle von Anaemia perniciosa, die auf der II. inneren Abteilung des Neuköllner Krankenhauses beobachtet wurden, durchgeführt worden. Es sei bemerkt, daß nur klinisch einwandfreie, größtenteils autoptisch bestätigte Fälle verwendet wurden.

I. Alter und Geschlecht

Die erste Frage der Untersuchung betraf Geschlecht und Alter der Patienten, eine so einfache Frage, daß man hier wohl Einigkeit bei allen Untersuchern erwarten sollte. Das Gegenteil aber ist der Fall: Während die anglo-amerikanischen Autoren *Cabot, Gulland* und *Goodall* 62—65% Männer unter ihren Perniziosakranken hatten, stimmen die deutschen und skandinavischen Autoren *Nägeli, Lazarus, Schauman* und *Saltzman* darin überein, daß im Gegenteil die Frauen weit häufiger von der Krankheit befallen werden. Von unseren 115 Patienten waren 45 = 39,1% männlichen und 70 = 60,9% weiblichen Geschlechts. Diese Prozentzahlen sind ähnlich denjenigen von *Lazarus* und *Schauman*, die unter ihrem Material 37,5% bzw. 35,4% Männer und 62,5% bzw. 64,6% Frauen hatten. Also eine außerordentlich weitgehende Übereinstimmung. Worin der Grund für die abweichenden Resultate der amerikanischen Autoren zu suchen ist, ob es sich wirklich, wie vermutet, um Rassen- oder Klimaunterschiede handelt, ob ein anders zusammengesetztes Krankenmaterial von vornherein vorliegt, ob schließlich doch die Begrenzung des Krankheitsbildes eine andere ist, das läßt sich an Hand der betreffenden Arbeiten allein nicht entscheiden.

Lassen sich Erklärungen für diese auffallende Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes wenigstens in Europa finden? Rein zufällig kann sie nicht sein; das wäre schon bei unserem Material von 115 Fällen nicht anzunehmen. Nimmt man dazu noch die Übereinstimmung in der Geschlechtsverteilung mit den 194 Fällen von *Schauman* und 274 Fällen von

Lazarus, so ist ein Zufall gänzlich ausgeschlossen. Einen Schritt weiter führt die Betrachtung der Geschlechtsverteilung in den einzelnen Altersklassen. Hier bietet sich folgendes Bild:

Tabelle 1

Alter	Männer		Frauen		Gesamtzahl
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	
20—29	0	0,0	2	100,0	2
30—39	9	42,0	12	57,1	21
40—49	15	40,5	22	59,5	37
50—59	10	33,4	20	66,6	30
60—69	11	50,0	11	50,0	22
70—79	0	0,0	2	100,0	2

Betrachtet man die Gesamtzahlen dieser Tabelle, so findet man die höchste Frequenz im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Eine Bevorzugung der sogenannten „besten Jahre", des 3. und 4. Lebensjahrzehnts, die *Lazarus* annimmt, konnten wir nicht feststellen, in diesem Punkte mit *Schauman* und *Seyderhelm* übereinstimmend. Die Bevorzugung des 5. und 6. Lebensjahrzehnts bei unserem Krankenmaterial geht nun wesentlich auf Kosten des weiblichen Geschlechts, das hier auch prozentual am stärksten beteiligt ist, während im 7. Lebensjahrzehnt sich beide Geschlechter wieder genau die Wage halten. Es ist immerhin bemerkenswert, daß auch *Cabot*, der unter seinem 1157 Fälle umfassenden Material in der Mehrzahl Männer hat, in den jüngeren Altersstufen ein Überwiegen der Frauen feststellt. Nicht verwertbar für Geschlechtsvergleiche sind bei unserem Material die Altersklassen unter 30 Jahren und über 70 Jahren, da hier die absoluten Zahlen zu gering sind. Mit anderen Worten: Die Häufigkeit der Krankheit erreicht ihren Gipfelpunkt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt, hier wesentlich durch die stärkere Beteiligung des weiblichen Geschlechts, während der männliche Anteil am Krankenmaterial nur unbedeutend schwankt. Im 7. Lebensjahrzehnt halten sich beide Geschlechter bei unserem Material genau die Wage.

Da sich in einigen Fällen, über die später näher berichtet werden soll, eine auffällige zeitliche Übereinstimmung zwischen dem Beginn der Wechseljahre und dem der Perniziosa zeigte, lag der Gedanke nahe, das Emporschnellen des weiblichen Anteils gerade in diesen Jahrzehnten mit der Involutionsperiode in Verbindung zu bringen. Demnach wurden sämtliche Fälle nach dieser Richtung anamnestisch geprüft und, soweit möglich, der Zeitpunkt des Beginns und des Aufhörens der Menses festgestellt. Das Ergebnis war in der Tat überraschend:

Bei 23 von 42 Frauen, die im 5. und 6. Dezennium an perniziöser Anämie erkrankten, fanden sich entweder vorhergegangene Störungen der Ovarialfunktion oder noch häufiger ein Zusammenfallen des Krankheitsbeginns mit dem einsetzenden Klimakterium. Es sei bemerkt, daß keinerlei Fälle mitgezählt wurden, bei denen die Menstruationsstörungen erst im Verlaufe der Perniziosa auftraten, also vielleicht als Folge der Anämie zu deuten waren. Berücksicht wurden vielmehr nur solche Fälle, bei denen binnen Jahresfrist nach Aufhören oder Unregelmäßigwerden der bis dahin ungestörten Menses die perniziöse Anämie entstand, der Klimaxbeginn also unzweifelhaft erfolgte, bevor eine wesentliche Anämie bestand. Derartige Fälle betreffen 12 unter den genannten 23.

Unter „vorhergegangenen Störungen der Ovarialfunktion" wird verstanden: Beginn der Menses nach dem 18. bzw. Aufhören vor dem 39. Lebensjahre. Gewiß sind derartige Abweichungen von der Norm nicht durchaus selten, und es soll auch nicht für jeden hierher gehörenden Einzelfall ein Zusammenhang zwischen dieser Abweichung und dem Auftreten der Perniziosa behauptet werden; aber wenn sich bei mehr als der Hälfte von 42 Fällen Hinweise auf einen Zusammenhang von Störungen bzw. Änderungen der Ovarialfunktion mit nachfolgendem Morbus *Biermer* finden, so kann diese häufige Feststellung kein Zufall sein. Auf die verschiedenen Möglichkeiten dieses ätiologischen Zusammenhanges wird noch eingegangen werden. Charakteristische Fälle dieser Art sind folgende:

1. Frieda G., Ehefrau, 43 Jahre alt.

Anamnese

Familienanamnese: o. B.

Periode vom 14. Jahre ab, stets normal, seit 2 Jahren unregelmäßig. Deswegen vor einigen Wochen kürettiert.

Zwei gesunde Kinder. Kein Abort. Inf. ven. neg.

Seit dem Beginn der unregelmäßigen Blutungen fühlt sich Patientin, die sich stets für sehr leistungsfähig hielt, nicht mehr ganz wohl. Sie leidet, allmählich zunehmend, an Schwäche und Atemnot und wurde auffallend blaß. In letzter Zeit bilden sich braune Flecken unter den Brüsten sowie um den Mund herum. Appetitlosigkeit, sehr starke Gewichtsabnahme, Schwindel, Kopfschmerzen und Erbrechen. Zuweilen dicke Füße und Unsicherheit in den Händen.

6. 4. 21. Krankenhausaufnahme.

Status

Außerordentlich blasse Frau. Über den Mammae, zwischen den Oberschenkeln sowie um den Mund herum und in den Augenrändern ganz dunkelbraune pigmentierte Stellen und Flächen. Sternum und Tibia klopfempfindlich.

Glatte atrophische Zunge.

Im Urin Urobilinogen: ++.

Blutstatus:

Erythroz.: 1,208 Mill., Hb.: 29%, F.I.: 1,2, Normobl.: 160, Megalobl.: 240, Leukoz.: 2 200.

Lymphozyten	79,0%
Monozyten	0,4%
Neutrophile	20,4%
Eosinophile	0,2%

Hochgradigste Anisozytose. Viel Mikro- und Megalozyten.

Beginn der Hämolyse	0,44% NaCl
Vollständige Hämolyse . . .	0,30% NaCl
Thrombozyten	10 000
Bilirubin i. S.	1/200 000 = 1 B.E.

Augenhintergrund: Hämorrhagien in beiden Retinae.

Verlauf

Zunehmender Verfall. Bildung einer charakteristischen Glossitis Hunteri. Weiteres Sinken der Blutwerte bis auf: Erythroz.: 284 000 — Hb.: 7%. 25. 5. 21. Unter zunehmender Herzschwäche Exitus letalis.

Sektionsergebnis

Typischer Perniziosabefund. Außerdem Degeneration der Ovarien.

Epikrise

Ein Fall von Perniziosa, deren Beginn zeitlich genau mit dem Beginn des Klimakteriums zusammenfällt. Bemerkenswert das gleichzeitige Auftreten abnormer, an Chloasma gravidarum erinnernder Pigmentationen.

2. Frau Anna Kr., Witwe 49 Jahre alt, 3. 5. 27 im Krankenhaus aufgenommen.

Anamnese

Familienanamnese: o. B.

Kinderkrankheiten: Masern.

Menses: Zuerst mit 18 Jahren. Regelmäßig, aber sehr schwach. Zuletzt mit 34 Jahren.

Eine Geburt, keine Fehlgeburt.

Patientin war gesund bis vor etwa 2 Jahren. Damals erkrankte Pat. mit häufigem Erbrechen, Heißhunger auf saure Speisen, dabei schlechter Appetit. Starke Gewichtsabnahme. Luftmangel. Pat. konnte keine Treppen steigen. Pat. sah gelb aus. Starke Zungenschmerzen. Die Beschwerden verschwanden; nach einem Jahre Rezidiv. Daher war Pat. vom 10. 9. bis 1. 11. 26 in einem Berliner Krankenhaus. Diagnose dort: Anaemia perniciosa. Pat. wurde als gebessert entlassen. Neues Rezidiv; daher 13. 5. 27 Krankenhausaufnahme.

Status

Mittelkräftige Frau, blasse Hautfarbe.

Unterhalb des Kinnes, in den Axillen, auf unterer Rücken- und Bauchhaut unregelmäßig begrenzte Braunfärbungen.

Zunge: Glatt, an den Rändern atrophisch.

Urin: Urobilinogen: +; Urobilin: +; Bilirubin: +.

Blutbild

Erythroz.: 2,045; Hb.: 55%; F.I.: 1,3; keine Normoblasten, keine Megaloblasten. Anisozytose, Poikilozytose, Mikro-, Makro-, Megalozyten. Hyperchrome Erythrozyten, Polychromasie. Basophile Punktierung.

Leukozyten	4 000	
Lymphozyten	60,5%	
Stabkern	3	38%
Segmentkern	35	
Eosinophile	0,5%	
Monozyten	1%	
Thrombozyten	94 070	
Eiweiß	7,93%	

Bilir. i. S. 1,5 B.E., keine direkte Reaktion. Unter Eisen-Arsenbehandlung volle Remission.

Letzter Blutstatus

Erythroz.: 2,195; Hb.: 54%; F.I.: 1,2.

Normoblasten	5,5
Megaloblasten	0,5

Anisozytose, Poikilozytose, Mikrozyten, Makrozyten, Megalozyten, Polychromasie, basophile Tüpfelung.

Leukozyten	4 800	Lymphozyten	60%
		Neutrophilen	34%
		Monozyten	5%
		Eosinophilen	1%

Thromboz.: 289 600. — Eiweiß: 7,78. — Bilirubin: 3,0 B.E. k. d. R.

Epikrise

Anaemia perniciosa bei einer Frau, die mit 18 Jahren menstruiert, mit 34 Jahren ins Klimakterium gekommen war, also „gestörter Ovarialfunktion". Diagnose gesichert durch das Blutbild sowie durch den klinischen Verlauf mit 3maliger Remission und nachfolgendem Rezidiv. Auch hier abnorme Pigmentationen.

Natürlich kann sich die Störung der Ovarialfunktion, oft kombinibrt mit anderen Störungen, besonders des endokrinen und des Nervensystems, zuweilen auch in verfrühtem Einsetzen der Menses äußern. Hierfür zwei Beispiele:

3. Käte Pl., Hausmädchen, 35 Jahre alt. Krankenhausaufnahme: 8. 10. 23.

Anamnese

Familienanamnese: o. B.

Kinderkrankheiten: Masern.

Pat. war stets körperlich sehr schwächlich. Menses: Zuerst mit 9 (!) Jahren, regelmäßig, sehr stark, 8 Tage lang. Blieben dann vom 27. bis 30. Lebensjahre mit einem Schlage aus und traten ebenso plötzlich wieder ein. Jetzt noch regelmäßige Blutungen, stark, aber von kürzerer Dauer, 3—4 Tage, schmerzhaft.

Pat. war oft krank: 1903 Bleichsucht und Nervenleiden, 1906 „Knochenerweichung", 1917 Pleuritis sicca und psychogene Störungen, 1922 wegen Paraparese der Beine und psychogener Störungen 6 Wochen im Krankenhaus.

Seit dieser Zeit war Pat. nicht mehr arbeitsfähig, im Pflegeheim untergebracht.

Jetzt, seit einem Jahre, Gewichtsabnahme, seit 14 Tagen Appetitlosigkeit, mehrmals gelbwässeriges Erbrechen. Seit 8 Tagen auffallende Mattigkeit, „reißende Schmerzen" im ganzen Körper. Unsicherer Gang. Häufig Flimmern vor den Augen.

Status

Auf Brust und Oberschenkel einige Striae. Keine Ödeme. Auffallend blasse gelbliche Hautfarbe. Skleren subikterisch. An beiden Armen, besonders Unterarmen, Handrücken und Bauchhaut dunkelbraune, unregelmäßig begrenzte Flecke, mit weißen Stellen abwechselnd.

Rippen, Sternum und beide Tibien druck- und klopfempfindlich.

Augenhintergrund: Rechts: In der Makulagegend große Hämorrhagie, außerdem mehrere kleine Hämorrhagien. Links: Mehrere kleinere und größere Blutungsherde.

Blutstatus: Erythroz.: 912 000; Hb.: 22%; F.I.: 1,22; Normobl.: 90; Megalobl.: 60. Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie.

Leukozyten . . 2 500	Lymphozyten . .	50,6%	
	Monozyten . . .	2,2%	
	Eosinophile . . .	0,8%	
	Myelozyten . . .	3,0	46,4%
	Metamyelozyten .	1,5	
	Stabkern. . . .	0,8	
	Segmentkern. . .	41,1	

Thrombozyten: 21 000. — Bilirubin i. S.: 1/86 000 = 2,5 B.E. — Serumfarbe: Goldgelb. — Eiweiß: 7,29%. — Serummenge: 5,84% Körpergewicht. — Blutmenge: 6,48% Körpergewicht. — Blutkörperchenvolumen: 11.

Pat. blieb mehr als ein volles Jahr im Krankenhaus. Die Diagnose Anaemia perniciosa wurde noch durch Sternalpunktion bestätigt.

Verlauf

Nach Remission von etwa 2 Monaten fortschreitender Verfall, dauerndes Sinken der Blutwerte. Schließlich Exitus letalis. Typischer Sektionsbefund.

Epikrise

Körperlich und geistig debile, offenbar konstitutionell belastete Pat. mit Dysfunktion der Ovarien. Anaemia perniciosa, nach kurzer Remission zum Exitus führend. Auch hier abnorme Pigmentationen.

4. Ein Parallelfall, Helene Ü., soll schließlich noch kurz erwähnt werden; gleichfalls eine Pat. mit deutlichen endokrinen Störungen, bei der sich eine Anaemia perniciosa entwickelte.

Die 46jährige Pat. wurde am 9. 11. 23 ins Krankenhaus aufgenommen.

Aus der Anamnese

Beginn der Menses mit 11 Jahren, später stets regelmäßig. 3 Geburten, 2 Aborte. In den letzten Jahren auffallend stark geworden.

Dann, seit 3 Monaten, jetzt erkrankt mit Appetitlosigkeit, Schlappheit, Schwindelanfällen, Gewichtsabnahme.

Status

Mittelgroße Frau in sehr gutem Ernährungszustand. Auffallend starkes Fettpolster, besonders am Bauch und den Oberarm. Sehr blasse, leicht gelbliche Hautfarbe. Blasse Schleimhäute. Skleren leicht subikterisch.

Kopf: Glanzaugen.

Moebius: +. Stellwag.: angedeutet. Graefe: —. Leichte Atrophie der Zungenpapillen.

Hals: Struma, diffus weich.

Leib: Bauchdecken sehr schlaff, hängen als Wülste zu beiden Seiten des Leibes herunter.

Bei der Blutuntersuchung fand sich ein typisches Perniziosablutbild. 29% Hb. und 1,02 Mill. Erythrozyten. F.I. 1,4.

Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie. Normoblasten. Megalozyten.

Leukozyten . .	3 300	Neutrophile . . .	39%
		Lymphozyten . . .	58%
		Eosinophile . . .	1%
		Monozyten	2%

Bilirubin i. S.: 1: 91 000. — Keine direkte Reaktion. — Bilirubin im Duodenalsaft 1: 20 000. — Thrombozyten: 65 300.

Unter Arsenbehandlung trat allmähliche Besserung ein, und nach 3 Monaten konnte Pat. in der Remission bei vollem Wohlbefinden gebessert entlassen werden.

Nach 1/4 Jahr Wohlbefinden erfolgte am 13. 6. 24 wieder Krankenhausaufnahme. Die Hauptbeschwerden waren: Appetitlosigkeit, zunehmend gelbe Gesichtsfarbe, Mattigkeit, Schwindel, Flimmern vor den Augen, abnehmendes Sehvermögen, Übelkeit, Erbrechen. Ferner Nasenbluten, Beklemmungen auf der Brust, Lockerwerden der Zähne, Aussetzen des Herzschlages, Vergeßlichkeit, Gewichtsabnahme. In den letzten Wochen sehr starke unregelmäßige Blutungen, aufsteigende Hitzewellen.

Befund

Im wesentlichen wie bei der ersten Aufnahme. Jetzt braune Pigmentierung unter den Augenlidern und in der Kniefalte. Wieder Exophthalmus. Struma. Typisches Perniziosablutbild. Erythroz.: 1,624 Millionen; Hb.: 38%; F.I.: 1,19; Normoblasten: 428; Megaloblasten: 198; Anisozytose, Poikilozytose, Poly- und Hyperchromasie, vereinzelt basophile Punktierung.

Leukozyten . .	6 900	Lymphozyten . .	64,6%	
		Monozyten . . .	2,0%	
		Eosinophilen . .	4,2%	
		Myelozyten . . .	0,8	28,2%
		Stabkern.	0,8	
		Segmentkern. . .	26,5	

Thrombozyten: 42 000. — Serumfarbe: Goldgelb. — Bilirubin i. S.: 1/118 000. — Keine direkte Reaktion. — Achylie.

Die Adipositas, hauptsächlich am Stamm, hat noch zugenommen, gleichzeitig aber auch die Blässe.

Eine Schädelaufnahme ergibt eine starke, flache Verbreiterung der Sella turcica und Abplattung der mittleren Schädelgrube. Daher wurde klinisch an einen Hypophysentumor gedacht.

Der Zustand der Pat. verschlechterte sich, nach nochmaliger kurzer Remission, dann fortlaufend bis zum Exitus am 15. 11. 24.

Sektionsergebnisse

Anaemia universalis. Adipositas. Haemosiderosis hepatis. Atrophia mucosae ventriculi. Hypertrophia pylori. Myomatosis uteri. Atrophia hypophysis. Medulla rubra femoris.

Epikrise

Frau mit verfrühtem Menstruationsbeginn. Beginn der Wechseljahre mit Störungen des Fettstoffwechsels, Entwicklung einer Struma und Thyreotoxikose. Gleichzeitig Entstehung einer Anaemia perniciosa. Sektionsbefund zeigt neben den typischen Perniziosaveränderungen Atrophie der Thyreoidea und Hypophyse.

Besonders der letzte Fall ist sehr lehrreich. Eine solche Störung des gesamten endokrinen Systems, sich genau gleichzeitig mit einer Perniziosa bei einer bisher gesunden Frau entwickelnd, drängt geradezu den Gedanken an einen Zusammenhang auf.

Allerdings konnte *Mendershausen*, der bei einer großen Reihe von Perniziosafällen die endokrinen Drüsen histologisch untersuchte, mit einiger Regelmäßigkeit Veränderungen nur an der Thyreoidea feststellen. Jedoch könnte es sich sehr wohl um Funktionsstörungen des innersekretorischen Systems handeln, denen keine anatomisch faßbare Veränderung zugrunde liegt. Auch *Pappenheim* erwähnt bei zahlreichen Perniziosafällen endokrine Störungen; er nahm daher an, durch die hypothetische Noxe der Anaemia perniciosa werde neben der Erkrankung des Knochenmarks eine koordinierte Affektion endokriner Drüsen hervorgerufen, die sich besonders in einer Störung des Fettstoffwechsels („Anstauung von Körperfett") äußert. Andere, wie *Schauman*, glauben, daß die Anaemia perniciosa auf dem Boden endokriner Störungen erst entsteht. Immerhin machen es *Mendershausens* Untersuchungen schwer, die *Biermer*sche Krankheit als direkte Folge der endokrinen Störung allein anzusehen. Dem widerspräche auch die große Mehrzahl derartiger Störungen, die ja ohne wesentliche Blutveränderung vor sich gehen. Wohl aber kann man sich mit *Schauman* vorstellen, daß solche endokrinen Störungen gewissermaßen den Nährboden, das „konstitutionelle Moment" abgeben, welches die unbekannte Noxe, bzw. Noxen der kryptogenetischen Anämien erst wirksam werden läßt, genau wie die bekannte Noxe der Bothriozephalusanämie nur bei einer beschränkten Zahl von Bothriozephalusträgern, eben denen von einer bestimmten Konstitution, wirksam wird. Eine solche Annahme würde jedenfalls zur Erklärung der auffallenden Tatsache herangezogen werden können, daß bestimmte Altersklassen, und in diesen wieder die Frauen besonders stark von der perniziösen Anämie befallen werden. Die Häufung endokriner Störungen zur Zeit des Klimakteriums scheint also in ursächlichem

Zusammenhang mit dem Auftreten einer perniziösen Anämie stehen zu können.

II. Beruf

Die Versuche, berufliche Schädigungen für die Ätiologie des Morbus *Biermer* heranzuziehen, sind vorläufig fehlgeschlagen. *Cabot* ebensowenig wie *Schauman* und *Nägeli* konnten eine Bevorzugung bestimmter Berufe unter ihren Kranken feststellen. Die Prüfung der Berufsverteilung unter unserem Material hatte folgendes Ergebnis:

Tabelle 2

Arbeiter, ohne nähere Bezeichnung	8
Tischler	5
Chauffeure	4
Schlosser und Metallarbeiter	4
Schriftsetzer	2
Maurer	2
Postarbeiter	2
Bureaubeamte	2
Brauereiarbeiter	1
Gastwirte	1
Bäcker	1
Fräser	1
Straßenbahner	1
Maschinisten	1
Gasarbeiter	1
Fleischer	1
Buchbinder	1
Bildhauer	1
Köchinnen	1
Modistinnen	1
Ohne Beruf, meist Ehefrauen	74
Summe:	115

Also auch hier keine starke Bevorzugung eines bestimmten Berufes. Am beachtenswertesten ist vielleicht noch der verhältnismäßig starke Anteil der Chauffeure. Hier könnte man an Benzin- oder Benzolschädigung denken; aber bisher sind die Zahlen doch noch zu klein, um überzeugend zu wirken. Im übrigen werden Anhaltspunkte für chemische Berufsschädigung unter dem Krankenmaterial der perniziösen Anämie durchaus vermißt.

III. Erblichkeit

Weiter war die Frage zu prüfen, ob erbliche Faktoren bei der Entstehung der perniziösen Anämie eine Rolle spielen. Es gibt in der Literatur eine Reihe von Beobachtungen, die hierfür sprechen: Im Jahre 1891 be-

richtete *A. Klein* über das Auftreten von perniziöser Anämie bei drei Geschwistern. 1899 erwähnte *Byron-Bramwell* das Auftreten der Erkrankung bei vier, 1900 *Caccini* bei drei nahe verwandten Personen. Zahlreich sind spätere Beobachtungen derselben Art: *Gulland* und *Goodall*, *Cabot* und *Matthes* beobachteten mehrfach ein familiäres Vorkommen perniziöser Anämie. *Mustelin* berichtete über das Auftreten der Krankheit bei drei Generationen in ununterbrochener Folge, *Decastello* sah sie bei drei Schwestern. *Schauman* allein sah 24 Familien, wo wenigstens zwei nahe Verwandte perniziöse Anämie hatten. Berücksichtigt man, wie wenig methodische Nachforschungen in dieser Hinsicht bisher betrieben worden sind, ist die Zahl der bisher bekannten Fälle von familiärer Anämie relativ groß.

Dieses familiäre Auftreten der Erkrankung läßt sich am einleuchtendsten durch die Wirksamkeit endogener, erblicher Faktoren bei der Krankheitsentstehung erklären. Hierfür sprechen auch andere Beobachtungen: Die Entstehung kryptogenetischer perniziöser Anämie bei Personen, die vor langer Zeit, bis zu 12 Jahren, eine Bothriozephalusanämie durchgemacht haben (*Schauman*). Weiter das Auftreten psychischer und nervöser Abnormitäten in der Verwandtschaft der Perniziosakranken ebenso, wie bei den Patienten selbst. Besonders *Cabot* und *Schauman* berichten von zahlreichen derartigen Beobachtungen. In gleicher Richtung zu verwerten sind vielleicht die Mitteilungen *Schaumans* und *Saltzmans* über das Vorkommen echter Chlorose bei Geschwistern von Perniziosakranken. In neuester Zeit, seit dem Aufkommen der Lehre von der enterogenen Entstehung der perniziösen Anämie, suchten viele das konstitutionelle Moment bei der Krankheitsentstehung im Magen-Darmkanal, und sehen es entweder mit *Seyderhelm* in einer abnormen Durchlässigkeit der Darmwand oder mit *Martius* und *Weinberg* in der Achylia gastrica, die ja oft lange vor Entstehung der Krankheit selbst zu beobachten ist. Schließlich glaubten *Walterhöfer* und *Neuburger* Beziehungen zur Krebskrankheit aufzeigen zu können, indem sie ein gehäuftes Vorkommen von Karzinomentstehung in der Aszendenz von Perniziosakranken bemerken wollten.

Unser Krankenmaterial wurde nach vier Richtungen anamnestisch geprüft: nach dem Vorkommen von Blut-, Nerven-, Magen-Darmkrankheiten und Krebsbildung in der Verwandtschaft der Patienten: das Ergebnis war folgendes:

1. In einem einzigen Falle fand sich die Angabe von Blutkrankheiten in der Verwandtschaft: Eine Schwester der Patientin war kurz zuvor an perniziöser Anämie verstorben. Außerdem waren bemerkenswerterweise Vater, Mutter und eine andere Schwester derselben Patientin magenleidend. Die Patientin selbst, Anna O., litt an sicherer Anaemia perniciosa, bekam nach mehrmaliger Remission eine Lungentuberkulose dazu, und starb

hieran. Ausführlicher Blutbefund ist im Abschnitt „Tuberkulose" mitgeteilt.

2. Nervenkrankheiten: Es liegen zwar Beobachtungen bei Patienten selbst vor, wo ein Trauma des Nervensystems den Krankheitsbeginn ausgelöst zu haben scheint. *Zadek* hat drei solche Fälle aus unserer Abteilung veröffentlicht. Nervenkrankheiten in der Verwandtschaft der Patienten aber wurden nicht bekannt.

3. Magenkrankheiten: Nur in einem einzigen Falle fand sich eine hierher gehörende Angabe; beide Eltern der Patientin wären magenleidend gewesen. Nähere Angaben über die Natur des Leidens waren nicht zu erheben. Weiterhin sind an unserer Abteilung eingehende Untersuchungen darüber angestellt und schon früher (*Winkler-Zadek*, Literatur) mitgeteilt worden, ob sich die beim Morbus *Biermer* konstante Achylia gastrica auch in der Verwandtschaft der Kranken häufig findet: Es wurden zu diesem Zwecke in 20 Fällen von Morbus *Biermer* 46 Verwandte, meist Geschwister und Kinder, in bezug auf die Magensaftverhältnisse untersucht. Bei drei von diesen Verwandten fand sich vollständige Achylie ohne Lab und Pepsin; bei 7 Angehörigen fand sich Anazidität mit geringen Spuren von Lab und Pepsin, bei 15 Hypazidität, bei 6 Hyperazidität. Nur 15 Verwandte hatten physiologische Magensaftverhältnisse. Keiner von den Untersuchten hatte subjektive Magen-Darmerscheinungen, auch nicht die Achyliker. Zusammengefaßt fand sich eine mangelhafte Magensäuresekretion bei 25 von 40 untersuchten Verwandten. Dies Ergebnis spricht dafür, daß die Achylia gastrica der Perniziosakranken konstitutionell bedingt ist, vielleicht auch zur Krankheitsentstehung disponiert.

4. Krebsbildung: Hier sind im ganzen 7 Fälle zu nennen. In 5 Fällen handelt es sich um ein Magenkarzinom in der Verwandtschaft. In einem von diesen sind Mutter, Großmutter und eine Schwester der Mutter der noch jetzt lebenden Patientin an Magenkrebs verstorben. In zwei anderen Fällen war die Mutter, in einem der Vater, in einem die Schwester der Kranken an Magenkrebs verstorben. In einem Falle war die Mutter der Kranken an Unterleibskrebs, in einem schließlich der Vater an Lippenkrebs verstorben. Zusammenfassend wäre zu sagen:

7 von 115 Fällen ist bei der Häufigkeit der Krebskrankheit keine einen Zusammenhang beweisende Zahl. Doch ist immerhin auffällig, daß 5 von diesen 7 Fällen Magenkrebse betreffen, während im allgemeinen nur etwa 40% aller Karzinome auf den Magenkrebs entfallen.

IV. Wurmkrankheiten

Nur eine einzige Wurmanämie, die durch den Bothriocephalus latus erzeugte, wird von vielen in jeder Hinsicht mit der kryptogenetischen

Anaemia perniciosa identifiziert. Manche machen auf Abweichungen im klinischen Bilde und Verlauf aufmerksam, so auf das häufige Fehlen der Achylia gastrica.

Noch zahlreiche andere Darmparasiten sind als Erreger einer perniziösen Anämie in Anspruch genommen worden: Tänien, Askariden, Trichocephalus dispar, schließlich Anchylostomum duodenale. Für die Tänien scheint der Verdacht am ehesten begründet zu sein: *Schreiber* konnte über einen Fall von Anaemia perniciosa berichten, der nach Abtreibung der Tänie heilte und 15 Jahre lang rezidivfrei blieb. Nach diesem und anderen Fällen nehmen auch *Nägeli* und *Schauman* an, daß Tänien zuweilen das Blutbild des Morbus *Biermer* hervorbringen können. Für die anderen genannten Parasiten liegen bisher noch keine beweisenden Beobachtungen vor.

Unter unseren Patienten fanden sich 4mal Tänien. Bei zweien von diesen war der Wurm schon vor länger als 10 Jahren abgetrieben worden, bei zweien gingen noch zum Beginn der Krankheit Glieder ab. Heilung der Anämie nach gelungener Wurmentfernung wurde in keinem Falle erzielt. Ein Kausalnexus war demnach nicht beweisbar.

Bei 3 Patienten fand sich Ascaris lumbricoides, stets noch während der Krankheitsdauer. Besonders bemerkenswert war unter diesen wegen der großen Menge der bei der Sektion gefundenen Askariden ein Fall, von *Sackheim* veröffentlicht. Hier machte die große Zahl der ante und post mortem gefundenen Parasiten den Gedanken an einen Kausalnexus mit der Perniziosaentstehung naheliegend. Beweisen ließ sich ein solcher nicht, da die völlige Abtreibung der Askariden nicht gelang. Die beiden anderen Fälle kamen gleichfalls zum Exitus, boten im übrigen keine Besonderheiten.

Andere Darmparasiten wurden nicht beobachtet.

V. Schwangerschaft

Seit den Veröffentlichungen von *Nägeli* und *Meyer-Rüegg* muß es als sicher gelten, daß die Gravidität eine ätiologische Rolle bei der Entstehung der perniziösen Anämie spielt. Beide Autoren beobachteten Fälle von echter, in der Schwangerschaft entstandener Perniziosa, die nach Beendigung der Gravidität durch Geburt oder Unterbrechung zur Ausheilung kam und 12 bzw. 15 Jahre rezidivfrei blieb. Reiche Kasuistik zum gleichen Gegenstand hat *Aubertin* veröffentlicht. Unter unserem Material waren keine derartigen Fälle zu beobachten.

VI. Syphilis

Ob die Lues eine wesentliche Rolle in der Ätiologie der Anaemia perniciosa spielt, ist eine umstrittene Frage. Die ersten Mitteilungen von

Fr. Müller, die hierfür angeführt wurden, sind nicht recht beweiskräftig: Es handelt sich um Fälle, bei denen gleichzeitig eine Lues und eine Perniziosa bestand, es fehlt aber jeder Beweis für einen Kausalzusammenhang zwischen beiden Leiden. Weit beachtenswerter ist der von *Nägeli* beobachtete, von *Ausderau* im Jahre 1906 veröffentlichte Fall von perniziöser Anämie bei einem Luetiker, bei dem unter Arsen-Quecksilbertherapie völlige Heilung von der Anämie eintrat und unter ständiger Beobachtung 19 Jahre lang bestehen blieb. Wohl sind zahlreiche andere Fälle veröffentlicht, die gleichfalls auf einen Zusammenhang zwischen *Biermer*scher Krankheit und Lues hindeuteten, aber in keinem gelang es den strikten Beweis für diesen Zusammenhang durch Heilung der Anaemia perniciosa unter antisyphilitischer Therapie zu führen. Immerhin findet sich auch bei diesen späteren Arbeiten häufig die Mitteilung von auffälligen Besserungen der Perniziosa unter spezifischer Therapie. Zur Erklärung dieser Beobachtungen könnte man der Lues die Rolle eines disponierenden Faktors zuschreiben, der der hypothetischen Perniziosanoxe den Weg ebnet, während dementsprechend Bekämpfung der Lues auch den Verlauf des Morbus *Biermer* aufhalten müßte. Die Frage, ob ein solcher disponierender Einfluß der Syphilis auf die Perniziosaentstehung mit Recht angenommen wird, läßt sich nur empirisch, nach den Erfolgen antisyphilitischer Behandlung entscheiden: Sind durch solche Behandlung mit einiger Regelmäßigkeit wesentliche Besserungen der Anämie zu erzielen, so muß die Frage bejaht werden. Bleiben aber solche Erfolge aus, so besteht kein Anhalt für einen Kausalzusammenhang zwischen beiden Leiden.

Eine ausführliche Kritik der bisherigen Behandlungserfolge auf diesem Gebiet findet sich in der Arbeit von *Winterfeld* über Syphilis und Perniziosa. Auf Grund der gemachten Erfahrungen kommt *Winterfeld* zu folgenden Regeln:

1. Bei latenter Lues ist die *Biermer*sche Krankheit wie sonst ohne Antisyphilitika zu behandeln.

2. Macht die Lues als solche eine spezifische Behandlung notwendig, so ist jedenfalls kein Quecksilber zu geben.

3. Neo-S. darf in solchen Fällen vorsichtig in kleinen Dosen gegeben werden, führt aber zuweilen zu gefährlichen Schädigungen.

Bei unserem Material fanden sich 8 Fälle mit tertiärer Organ-Lues oder Neurolues neben der perniziösen Anämie. Es handelte sich um 4 Männer und 4 Frauen. Die Männer standen im Alter zwischen 49 und 67 Jahren, die Frauen zwischen 38 und 49 Jahren. Über die Lokalisation der Syphilis und die Zeitspanne zwischen Infektion und Beginn der Perniziosa gibt folgende Tabelle Auskunft:

Tabelle 3

Name des Patienten	Alter	Alter bei der Infektion	Zeitspanne in Jahren	Art der Lues
1. Emilie B.	47	?	?	Tabes dors.
2. Clara M.	34	20	14	Aortitis luica
3. Margarete H. . .	40	25	15	Tabes dors.
4. Marie W.	46	42	4	Hautsyphilis
5. Wilhelm G. . . .	49	?	?	Lues hepatis, Opticusatrophie
6. Carl H.	67	42	25	Dementia paralytica
7. Hermann Pr. . .	60	20	40	Mesaortitis luica
8. August Kl. . . .	50	25	25	Mesaortitis luica

Autoptisch nachgeprüft konnten die Fälle 3, 7 und 8 werden. Hierbei bestätigte sich die Hinterstrangdegeneration im Falle 3, die Mesaortitis luica bei 7 und 8. Im Falle 3 hatten außerdem intra vitam positiver Wassermann, sowie Kolloidreaktion, starke Lymphozytose, Eiweißvermehrung im Liquor gezeigt, daß es sich um echte Tabes, keine Degeneration als Teilerscheinung des Morbus *Biermer* handelte.

Der Verlauf bot keine Besonderheiten. Sämtliche 8 Fälle kamen schließlich zum Exitus, teils nach, teils ohne Remissionen.

In einer Reihe dieser Fälle wurde antisyphilitische Behandlung versucht, teils weil die Lues selbst diese notwendig machte, teils weil an eine luische Ätiologie der Perniziosa gedacht wurde. Die Erfahrungen mit den einzelnen Medikamenten lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

Jod wurde in 4 Fällen gegeben. Ein besonderer Einfluß auf den Verlauf der Perniziosa ließ sich nie beobachten, dagegen auch nie irgend welche Schädigungen.

Quecksilber wurde in einem einzigen Falle gegeben. Danach sehr schlechtes Befinden: Es traten Erbrechen, eine Stomatitis und schließlich Lungenödem auf, das zum Exitus führte. Später wurde in solchen Fällen nie mehr Hg gegeben.

Salvarsan wurde im ganzen bei 4 Fällen gegeben, stets in vorsichtigen Dosen. In einem Falle trat im Verlauf der Kur eine erhebliche Remission auf; ob dem Salvarsan zu danken, läßt sich nicht sicher entscheiden. Ernsthafte Schädigungen waren nie zu sehen. Dagegen traten fast regelmäßig Temperaturzacken bis über 40° nach den Injektionen auf, eine Erscheinung, die sonst doch zu den Ausnahmen gehört. Spätere Beobachtungen werden entscheiden müssen, ob diese Reaktionsweise für perniziöse Anämie charakteristisch ist.

Über Wismut liegen keine Beobachtungen vor.

Zusammenfassend wäre hiernach zu sagen: antisyphilitische Behandlung hatte keinen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf des Morbus

Biermer. Ein ätiologischer oder disponierender Einfluß der Lues ist also unwahrscheinlich.

VII. Tuberkulose

Auch von der Tuberkulose haben einige Forscher, wie *Roth* und *Courmont*, behauptet, sie könne die Entstehung des Morbus *Biermer* verursachen oder begünstigen. Diese Annahme ist durchaus unwahrscheinlich. Im Gegenteil glaubt *Dieballa* sogar an einen Antagonismus zwischen beiden Leiden wegen der relativen Seltenheit des gemeinsamen Vorkommens. Ebenso ist *Mathias* in seinem Material das Freibleiben der Kranken mit perniziöser Anämie von der Tuberkulose der Kachektischen aufgefallen.

Wir hatten unter unserem Material 7 Fälle von Lungentuberkulose, einen mit gleichzeitiger Darm- und Knochentuberkulose, 2 Fälle mit isolierter Darmtuberkulose, zusammen 10 von 115 Fällen.

Bei 5 Fällen von Lungentuberkulose handelte es sich um latente Spitzenprozesse ohne wesentliche klinische Erscheinungen und ohne Beeinflussung des typischen Perniziosablutbildes. Ein Fall mit einseitiger käsiger Oberlappentuberkulose bot gleichfalls keine hämatologischen oder klinischen Besonderheiten.

Abweichend vom gewöhnlichen Bilde des Morbus *Biermer* verliefen dagegen zwei andere, gleichfalls mit Tuberkulose kombinierte Fälle: Hier kam es unter dem Einfluß des neuen Leidens zu einer Umstimmung des Perniziosablutbildes, wie auch zu einer Änderung des klinischen Verlaufes:

1. Anna O., Ehefrau, 43 Jahre alt.

Anamnese

Seit 1 Jahr mit typischen Beschwerden einer Perniziosa erkrankt. Daher Juni 22 Krankenhausaufnahme.

Status bei der Aufnahme

Hb.: 18%; Erythroz.: 694 000; F.I.: 1,3; Normobl.: 8,4; Megalobl.: 155; Leukoz.: 3100; Lymph.: 44,8%.

Lymphozyten	44,8%	
Monozyten	3,0%	
Myelozyten	0,6	50,2%
Metamyelozyten	0,4	
Segmentkern.	49,2	
Eosinophile	2,0%	

Anisozytose, Megalozytose, Mikrozytose.

Thrombozyten: 29 000. — Bilirubin i. S.: 1 : 76 000 = 2,6 B.E.; Bilirubin im Duodenalsaft: 1 : 4200 = 48 B.E. — Urobilin im Stuhl: 340 mg%; Urobilin im Urin: 3,4 mg%. — Sauerstoffzehrung: 21,23%.

Lungen: Klinisch und röntgenologisch o. B.

Nach 6 Monaten in relativer Remission entlassen, mit 58% Hb. und 2,64 Erythroz.

November 23 wegen schweren Rezidivs wieder Krankenhausaufnahme. Wieder völlige Remission. März 24 entlassen, mit 80% Hb., Wohlbefinden. Lungen: o. B.

Juli 24 wieder im Krankenhaus wegen einer schweren Cholezystitis. Cholezystektomie.

Nach einjährigem guten Befinden mit ungefähr denselben Blutwerten entwickelte sich rasch eine progrediente, doppelseitige, produktiv-nodöse Lungentuberkulose mit zunehmender hypochromer Anämie.

Blutbefund am 11. Juni 26: Erythroz.: 3,82; Hb.: 67%; F.I.: 0,88. Keine Erythroblasten, geringe Anisozytose ohne Makrozyten.

Leukozyten . .	7 600	Lymphozyten . .	24,8%
		Monozyten . . .	8,0%
		Metamyelozyten .	4,8%
		Stabkern.	15,2%
		Segmentkern. . .	44,8%
		Eosinophile . .	2,4%

Thrombozyten: 122 000. — Bilirubin i. S.: 0,8 B.E., keine direkte Reaktion. — Eiweiß: 7,85%. — Sauerstoffzehrung: 20,8%.

November 26 endlich wieder Aufnahme in extrem kachektischem, desolatem Zustande. Schrumpfung und totale Dämpfung der ganzen rechten Thoraxseite. Handtellergroßes Kavum infraklavikulär.

Das Blutbild zeigte jetzt, besonders in seiner roten Komponente, wieder mehr den Charakter der Perniziosa, aber doch eine völlige Abweichung des weißen Blutbildes: Erythroz.: 2,85; Hb.: 70%; F.I.: 1,2; Anisozytose, vereinzelt Poikilozytose, Mikro-, Makro-, Megalozyten. Polychromasie, basophile Tüpfelung.

Vitalfärbung . . .	41,0%			
Sauerstoffzehrung .	1,7%			
Leukozyten . . .	10 500	Promyelozyten .	1,4	91,6%
		Myelozyten . .	0,5	
		Metamyelozyten .	25,8	
		Stabkern. . . .	15,6	
		Segmentkern. . .	48,0	
		Lymphozyten . .	4,8%	
		Monozyten . . .	3,6%	

Thromboz.: 79 380. — Eiweiß im Serum: 10,14%. — Bilirubin i. S.: 3,0 B.E.

Exitus letalis. Sektion bestätigte den klinischen Befund.

Epikrise: Bei einer typischen Perniziosa kommt es durch Entwicklung einer Lungentuberkulose zu einer völligen Umstimmung des Blutbildes, zeitweise Entwicklung einer hypochromen Anämie. Das Blutbild ändert dann wieder seinen Charakter, bleibt aber atypisch, ein Vollstadium des Morbus *Biermer* kann sich bis zum Tode der Patientin nicht mehr entwickeln.

2. Ein ähnlicher, hemmender Einfluß auf die perniziöse Anämie kann auch von extrapulmonaler Tuberkulose ausgehen, wie der Fall Albert Fr. zeigt, von *Zadek* mitgeteilt:

65jähriger Mann hat nach zuverlässigen Angaben seines Arztes 1919 an einem Vollstadium, 1921 an einem Rezidiv eines Morbus Biermer gelitten. Dann Wohlbefinden. Ende 1923 tuberkulöse Karies der 4. Rippe links. Daher März 1924 Krankenhausaufnahme.

Blutbefund: Erythroz.: 3,64; F.I.: 1,06.

Leukozyten	6 700	Lymphozyten	58,2%
		Monozyten	2,0%
		Neutrophile	39,0%
		Eosinophile	0,8%

Thromboz.: 205 000.

Keine Hyperbilirubinämie. Anisozytose ohne Megalozyten, keine Erythroblasten. Sternalpunktat: 1‰ Megaloblasten, 4‰ Normoblasten.

Nach chirurgischer Entfernung des tuberkulösen Knochenherdes wird Patient mit demselben Blutbefund, also in der Remission einer Perniziosa, nach Hause entlassen. Zu Hause rasche Verschlechterung. November 1925 Wiederaufnahme in moribundem Zustande, Exitus nach wenigen Tagen.

Sektion

Extreme Anämie aller Organe, Atrophie der Magenschleimhaut, Hämosiderosis der Leber, keine Lungentuberkulose. Stenosierendes, für 2 Finger durchgängiges Ulkus des Kolon transversum, histologisch tuberkulös. Sternalmark: 31‰ Normoblasten, keine Megaloblasten.

Besprechung: Morbus *Biermer* wird niedergehalten durch tuberkulöse Rippenkaries. Nach Entfernung der erkrankten Rippe progredienter Verlauf der perniziösen Anämie bis zum Exitus.

Auf die Fälle mit Darmtuberkulose wird im Abschnitt über Magen-Darmkrankheiten eingegangen.

VIII. Akute Infektionskrankheiten

Noch andere Infektionskrankheiten sind von verschiedener Seite als mitwirkende Ursachen bei der Entstehung der perniziösen Anämie herangezogen worden, insbesondere Malaria, Typhus abdominalis, Polyarthritis rheumatica und Sepsis. Unter unserem Material fanden sich nur 3 Fälle von Polyarthritis rheumatica; in einem von diesen ging die Polyarthritis dem Beginn der Perniziosa unmittelbar voraus. Wahrscheinlich dürfte hier aber ein Zufall, kein Kausalzusammenhang vorliegen.

IX. Bösartige Geschwülste

Viel erörtert ist die Frage nach einem Zusammenhang zwischen bösartigen Geschwülsten und Perniziosaentstehung. Oberflächlich betrachtet besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen der Krebsanämie und der Anaemia perniciosa. Aber je genauer die Blutdiagnostik wurde, desto schärfer trat der Unterschied zwischen der hypochromen, mit Leukozytose, meist Thrombozytose und oft zahlreichen Normoblasten einhergehenden Krebsanämie und der hyperchromen, leukopenischen Anaemia perniciosa hervor, die meist eine relative Lymphozytose, Thrombopenie.

Megalozytose, oft Megaloblasten und stets Bilirubinämie aufweist. Verwirrend wirkten nur immer wieder die Fälle, die klinisch und hämatologisch zweifellos dem Morbus *Biermer* angehörten und autoptisch doch ein Karzinom, meist des Magens, aufwiesen. Hier blieb nur die Erklärung, daß ein zufälliges Zusammentreffen zweier verschiedener Krankheitsbilder vorliege. Bei genauer Prüfung hat es sich auch tatsächlich häufig gezeigt, wie sich unter dem Wachstum des Karzinoms das reine Bild der Anaemia perniciosa ändert und allmählich dem Bilde der Krebsanämie nähert. 2 Fälle dieser Art finden sich unter unserem Material, von *Zadek* und *Sonnenfeld* ausführlich mitgeteilt. Als erste Änderungen, die das Karzinom hervorbringt, wären hiernach anzusehen: im roten Blutbild: Normoblastose (462‰ in unserem zweiten Falle).

Im weißen Blutbild: Rückgang der relativen Lymphozytose, statt deren zuweilen Lymphopenie.

Im Knochenmark: Normoblastose (46‰ in unserem zweiten Falle), Rückgang oder gänzliches Verschwinden der Megaloblasten.

Die Hyperchromie scheint sich durch ein hinzukommendes Karzinom nicht wesentlich zu vermindern.

X. Magen- und Darmkrankheiten

Die regelmäßigste Veränderung am Verdauungssystem bei perniziöser Anämie ist die Achylia gastrica. Sie gab daher Veranlassung zu der *Grawitz*schen Lehre von der Entwicklung pathogener Bakterien mit hämolytischen Eigenschaften im Darm infolge der Achlorhydrie; und weiter zur *Grawitz*schen Therapie mit Magen-Darm-Spülungen.

Auch wir fanden die Achylie in 112 von unseren 115 Fällen. Bei den restlichen drei machte der Zustand der Patienten die Ausheberung unmöglich. Die Achylie scheint, wie im Abschnitt über Erblichkeit ausgeführt ist, oft konstitutionell bedingt zu sein, und ist daher wahrscheinlich als ein zur Erkrankung disponierendes Moment anzusehen, nicht als Krankheitsfolge.

Weiter fanden sich 2 Fälle mit stenosierenden tuberkulösen Ulzera, davon eines im Dünndarm, eines im Dickdarm, ein Fall mit multiplen, nicht stenosierenden tuberkulösen Ulzera, schließlich noch ein Fall mit unspezifischem Dünndarmulkus.

Der Patient mit Dickdarmstenose litt gleichzeitig an tuberkulöser Rippenkaries; im Abschnitt über Tuberkulose ist der Krankheitsverlauf genauer geschildert. Ein Kausalnexus zwischen den gefundenen Darmulzera und Stenosen einerseits, der perniziösen Anämie andererseits ließ sich bei keinem der 4 Fälle beweisen. Immerhin ist eine solche Möglichkeit auch nicht abzulehnen. 4 unter 115 Fällen zeigen jedenfalls, daß

Darmstrikturen und Geschwüre bei perniziöser Anämie nicht so selten sind, wie man vor den Veröffentlichungen *Meulengrachts* annahm.

Schließlich fanden sich noch 2 Fälle mit Colitis membranacea unter unserem Material; beide boten weder klinische noch hämatologische Besonderheiten. Es handelt sich wahrscheinlich um Zufallsbefunde.

XI. Jahreszeiten-Einfluß

Schauman hat die Vermutung geäußert, es bestehe eine „zeitliche Disposition", ein Einfluß der Jahreszeiten auf den Krankheitsbeginn. Diese Vermutung stützt sich allein auf den Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme; der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns läßt sich jedoch kaum jemals genau feststellen. Auch wir haben bei unserem Material den Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus geprüft und kamen zu folgendem Ergebnis:

Tabelle 4

	Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
Aufnahmezahl . . .	18	19	18	14	18	24	18	19	28	19	23	19

Man sieht ohne weiteres, daß unsere 237 Aufnahmen sich ziemlich gleichmäßig auf alle 4 Jahreszeiten verteilen. Jedenfalls lassen sich aus diesen Zahlen keinerlei Rückschlüsse auf eine zeitliche Disposition ziehen.

Zusammenfassung

Es werden 115 Krankengeschichten analysiert, zur Prüfung der Frage, welche Faktoren eine disponierende Rolle bei der Entstehung des Morbus *Biermer* spielen. Dabei ergibt sich:

1. Die Krankheit befällt Frauen häufiger als Männer.
2. Das 5. und 6. Lebensjahrzehnt wird am häufigsten ergriffen.
3. Bei einem Teil der weiblichen Patienten scheint eine Korrelationsstörung des endokrinen Systems vorzuliegen.
4. Eine berufliche Disposition läßt sich nicht feststellen.
5. Für eine erbliche, konstitutionelle Disposition zum Morbus *Biermer* ergeben sich bei unserem Material auffallend wenig Anhaltspunkte.
6. In einigen Fällen hatten die Patienten an Darmparasiten, insbesondere Tänien und Askariden, gelitten. Ein disponierender Einfluß der Parasiten auf die Krankheitsentstehung war in keinem Falle beweisbar, schien aber bei einem Patienten mit Askariden wahrscheinlich.
7. 8 Fälle wiesen neben der Perniziosa eine Lues auf. Ein ätiologischer Zusammenhang war nicht sicher zu stellen. Antisyphilitische Be-

handlung hatte in keinem Falle wesentlichen Einfluß auf den Verlauf des Morbus *Biermer*.

8. Bei 10 Fällen bestand gleichzeitig eine Tuberkulose. Eine ätiologische oder disponierende Bedeutung der Tuberkulose ist abzulehnen. Im Gegenteil zeigten 2 Fälle, wie unter dem Einfluß der Tuberkulose es zu einer Umstimmung des Perniziosablutbildes und zu einer Hemmung des Krankheitsablaufes kommen kann.

9. Die Krebsanämie ist von der Anaemia perniciosa streng zu trennen. Dies zeigt sich auch bei gleichzeitigem Vorkommen von Perniziosa und Karzinom. 2 Fälle von Kombination mit Magenkrebs weisen eine Änderung des typischen Blutbildes durch das Karzinom auf.

10. Achylia gastrica ist ein konstanter Befund. Im übrigen fanden sich 4 Fälle mit Darmulzera, zwei mit Colitis membranacea.

11. Ein Einfluß der Jahreszeiten auf den Krankheitsbeginn war nicht festzustellen.

Literaturverzeichnis

Aubertin, Charles, Presse méd., Jahrg. 32, Nr. 2.
Ausderau, Dissertation. Zürich 1906.
Autor, Deutsche med. Wschr., Jahrg. 49.
Baculoylu und Tudoran, Cpt. rend. des séances de la soc de biol., Bd. 91, Nr. 27.
Benda, Robert, Med. Klin., Jahrg. 20.
Bosch, Bernhard, Dissertation. Berlin 1924.
Cabot, American journ. of the med. Sciences, 1900.
Cabot, Oslers modern medicine, 1927.
Chatellier, Ann. de derm. et de syphil., 1925.
Courmont und *Dufour*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1912, S. 519.
Decastello, Wien. klin. Wschr., Jahrg. 36.
Dewis, Themistocles, Münch. med. Wschr., Jahrg. 71.
Gulland und *Goodall*, Journ. of pathol. and bact., 1905.
Gulland und *Goodall*, „The blood". Edinburgh 1912.
Heim, Konrad, Zbl. f. Gynäkol., Jahrg. 47.
Hirsch und *Rüppel*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 98.
Jedlicka, Casopis lék. ceskych., 1926.
Labbé et *Agasse*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1912, S. 519.
Lazarus und *Nägeli*, Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. 2. Aufl., 1909/13.
Martius, Med. Klin., 1916, Nr. 18.
Mendershausen, Klin. Wschr., 1925.
Meulengracht, Fol. haematol., Bd. 28.
Meulengracht, Acta med. scand., Bd. 56, S. 432—442.
Moses und *Warschauer*, Klin Wschr., Jahrg. 2.
Mustelin, Acta med. scand., Bd. 56, S. 411.
Nägeli, „Blutkrankheiten und Blutdiagnostik". Berlin 1923.
Pappenheim, In *Kraus-Brugsch*, 1920.
Pappenheim, Fol. haematol., 1919.

Rahlwes, Derm. Wschr., Bd. 78.
Schauman und *Saltzman*, In *Schittenhelm*, Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe.
Sakheim, Berl. klin. Wschr., 1921.
Seyderhelm, Klin. Wschr., Jahrg. 2.
Seyderhelm, Klin. Wschr., Jahrg. 3.
Seyderhelm, Erg. d. inn. Med. u. Kdhlkd., Bd. 21.
Sonnenfeld, Deutsche med. Wschr., Jahrg. 50.
Spiethoff, Fol. haematol., Bd. 30.
Stribrny, Dissertation. Berlin 1922.
v. Thilnén, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 131.
Tscherning, Deutsche med. Wschr., 1922, Jahrg. 48, Nr. 46, S. 1545.
Warschauer, Dissertation. Breslau 1923.
Weinberg, Zschr. f. klin. Med., 1918.
Winterfeld, Arch. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 143.
Wilson und *Evans*, Bull. of the John Hopkins Hospital, Bd. 35.
Zadek, J., Berl. klin. Wschr., 1917.
Zadek, J., Münch. med. Wschr., 1920, Nr. 3.
Zadek, J., Münch. med. Wschr., 1926, Nr. 51.
Zadek, J., Med. Klin., 1926, Nr. 44.
Zadek, J., Zschr. f. klin. Med., 1926, H. 5/6.
Zadek, J., Fol. haematol., 1927, H. 3.

Lebenslauf.

Verfasser vorliegender Arbeit wurde geboren am 15. Dezember 1902 in Kyritz als Sohn des Amtsgerichtsrats Samuel Lichtenstein und seiner Ehefrau Ella Lichtenstein, geb. Jakob. Ich besuchte anfangs das Gymnasium in Guben, später das Königstädtische Gymnasium in Berlin. Oktober 1921 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Berliner Universität und im März 1927 beendete ich hierselbst das Staatsexamen. Das praktische Jahr legte ich am Moabiter, Neuköllner und Friedrichshain-Krankenhaus zurück. Am Neuköllner Krankenhaus entstand auch vorliegende Arbeit, auf Anregung von Herrn Oberarzt Dr. Zadek. Im März 1928 erhielt ich die Approbation als Arzt.